

JAPANESE PATENT LAID-OPEN PUBLICATION

(11) Patent Application Laid-open No. 2003-524592

5 (21) Application No. 2000-557816

(71) Applicant: Cascade Development, Inc.

(72) Inventor: Beiman, Elliott

Landsman, Fred

10

(54) Title of the Invention: Sustained release pharmaceutical preparation

(57) Abstract:

15 The present invention pertains to a sustained release drug delivery system which comprises a core of active ingredient, an enteric coating, a second coating of active ingredient, and lastly a readily gastric-soluble protective coating. The sustained release drug delivery system may also comprise a core of active ingredient, an enteric coating, a second coating of active ingredient, a second enteric coating, and a third coating of active ingredient. The sustained release dosage form of this
20 invention is useful for pharmaceutically active ingredients that have limited aqueous solubility, especially phenytoin sodium, and other pH dependent soluble drugs

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-524592

(P2003-524592A)

(43) 公表日 平成15年8月19日 (2003.8.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページコード* (参考)	
A 6 1 K	9/22	A 6 1 K	9/22	4 C 0 7 6
	9/36		9/36	4 C 0 8 6
	31/085		31/085	4 C 2 0 6
	31/135		31/135	
	31/137		31/137	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 41 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2000-557816 (P2000-557816)	(71) 出願人	カスケイド ディベロップメント、インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成11年6月25日 (1999.6.25)		アメリカ合衆国、ネバダ、バラダイス パレイ、イースト フラミンゴ ロード
(85) 翻訳文提出日	平成13年1月9日 (2001.1.9)		2030、スウィート 260
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 9 / 1 4 2 0 4	(72) 発明者	ベイマン、エリオット
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 0 0 1 3 6 9		アメリカ合衆国 ニュージャージー、モリスタウン、ピリッジ ドライブ 120
(87) 国際公開日	平成12年1月13日 (2000.1.13)	(72) 発明者	ランズマン、フレッド
(31) 優先権主張番号	0 9 / 1 1 1 , 1 8 8		アメリカ合衆国 ニュージャージー、プリンストン、コリアンダー ドライブ 28
(32) 優先日	平成10年7月7日 (1998.7.7)	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
(31) 優先権主張番号	0 9 / 3 3 8 , 7 1 6		
(32) 優先日	平成11年6月23日 (1999.6.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 持続放出薬物製剤

(57) 【要約】

本願発明は、活性成分の中心部、腸溶コーティング、活性成分の第二のコーティングおよび最後に胃で容易に溶解する保護コーティングからなる持続放出薬物送達形に関する。もう一つの態様において、持続放出薬物送達系は、活性成分の中心部、腸溶コーティング；活性成分の第二のコーティング；第二の腸溶コーティングおよび活性成分の第三のコーティングからなる。本願発明の持続放出製剤形は、制限された水溶性を有する薬物活性成分、特にフェニトインナトリウム、および他の pH 依存溶解性薬物に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 pH依存性の水溶性治療剤に適合した経口製剤送達形であって

(a) 有効量の当該治療剤の第一の部分を意図された送達時間に渡って送達するの
に十分な量の当該治療剤からなる中心部；
(b) 当該中心部を覆う腸溶ポリマーコーティング；および
(c) 有効量の当該治療剤の第二の部分を意図された送達時間に渡って送達する
のに十分な量の、当該腸溶ポリマーコーティングを覆う当該治療剤のコーティ
ング
からなる上記経口製剤送達形。

【請求項 2】 当該第一の部分が当該治療剤の有効量の25～75%である請求
項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 3】 当該第二の部分が当該治療剤の有効量の25～75%である請求
項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 4】 当該形が治療剤の当該第二の部分を覆う保護コーティングを
さらに含んでなる請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 5】 当該治療剤が、フェニトインナトリウム、塩酸ジフェンヒド
ラミン、ジメンヒドリナート (dimenhydrinate)、塩酸プロモジフェンヒドラミ
ン、コハク酸ドキシラミン (doxylamine succinate)、クエン酸二水素フェニト
ロキサミン (phenyltoloxamine dihydrogen citrate)、マレイン酸カルビノキ
シアミン (carbinoxamine maleate)、塩酸メタフェニレン、マレイン酸クロル
フェニラミン、塩酸プロメタジン、塩酸サイクリジン、塩酸ジルチアザン、リン
酸ジソピラミド (disopyramide phosphate)、ヨード馬尿酸ナトリウム、塩酸フ
ェニルプロパノールアミン、塩酸プロプラノロール、チオペンタールナトリウム
、メフェシンカルパメート、塩酸ヒドロキシジン、塩酸ベナクチジン、塩酸メ
タンフェタミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、硫酸エフェドリン、フェン
ジメトラジンビターテイト (phendimetrazine bitartate) およびリン酸イプロ
ニアジドから選択される請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 6】 当該中心部が、接着剤、抗タック (anti-tack) 剤、崩壊剤

、消泡剤、潤滑剤およびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも1つの成分をさらに含んでなる請求項1記載の経口製剤送達形。

【請求項7】 当該腸溶ポリマーコーティングが、可塑剤、食用酸、および抗タック剤から選択される少なくとも1つの成分をさらに含んでなる請求項1記載の経口製剤送達形。

【請求項8】 当該腸溶コーティングが食用酸を10～80%の重量パーセント濃度でさらに含んでなる請求項1記載の経口製剤送達形。

【請求項9】 当該腸溶ポリマーが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリリック (acrylic) 樹脂、シェラック (shellac)、ワックス、エチルアクリレートメタクリン酸コポリマーおよびこれらの混合物からなる群から選択される請求項1記載の経口製剤送達形。

【請求項10】 当該エチルアクリレートメタクリン酸コポリマーが約250,000の分子量を有する請求項9記載の経口製剤送達形。

【請求項11】 当該第一の部分が当該有効量の45～55%である請求項2記載の経口製剤送達形。

【請求項12】 当該第一の部分が当該有効量の48～52%である請求項11記載の経口製剤送達形。

【請求項13】 当該治療剤がフェニトインナトリウムであって、当該フェニトインナトリウムがラウリル硫酸ナトリウムとの混合物である請求項1記載の経口製剤送達形。

【請求項14】 (a) フェニトインナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび崩壊剤からなる中心部であって、当該中心部は意図された時間に渡る当該フェニトインナトリウムの有効量の重量で25～75%を含有し；

(b) 当該中心部を覆う腸溶コーティングであって、当該腸溶コーティングはエチルアクリレートメタクリン酸コポリマー、食用酸、および可塑剤からなり；および

(c) 当該腸溶コーティングを覆い、フェニトインナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび崩壊剤からなるコーティングであって、当該コーティングが意図

された時間に渡る当該フェニトインナトリウムの有効量の重量で25～75%を含有する

からなる経口製剤送達形。

【請求項15】 (a) 溶解性がpH依存性である治療剤の水性サスペンションを調製し；

(b) 胃液および食用酸において溶解または分散しない材質からなる腸溶コーティング水性溶液を調製し；

(c) 生物学的に不活性な球形ペレットとともにエアサスペンションコーティング機器に装填し；

(d) 当該エアサスペンションコーティング機器が当該不活性なペレットをコートするために操作状態である間に、治療剤の当該サスペンションの25～75重量%をスプレーし；その後

(e) ステップ(d)のペレットをコートするために当該腸溶コーティング水性溶液をスプレーし；そしてその後

(f) ステップ(e)のペレットをコートするために治療剤の当該サスペンションの残りをスプレーする

ステップからなる持続放出薬物製剤形の製造方法。

【請求項16】 当該治療剤が、フェニトインナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート(dimenhydrinate)、塩酸プロモジフェンヒドラミン、コハク酸ドキシラミン(doxylamine succinate)、クエン酸二水素フェニトロキサミン(phenyltoloxamine dihydrogen citrate)、マレイン酸カルビノキシアミン(carbinoxamine maleate)、塩酸メタフェニレン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、塩酸サイクリジン、塩酸ジルチアザン、リン酸ジソピラミド(disopyramide phosphate)、ヨード馬尿酸ナトリウム、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロプラノロール、チオペンタールナトリウム、メフェネシカルバメート、塩酸ヒドロキシジン、塩酸ベナクチジン、塩酸メタンフェタミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、硫酸エフェドリン、フェンジメトラジンビターテイト(phendimetrazine bitartate)およびリン酸イブロニアジドから選択される請求項15記載の方法。

【請求項 17】 当該腸溶コーティング水性溶液がエチルアクリレートメタクリン酸コポリマーおよびフマル酸からなる請求項15記載の方法。

【請求項 18】 当該水性サスペンションが、フェニトインナトリウム、崩壊剤およびラウリル硫酸ナトリウムからなる請求項15記載の方法。

【請求項 19】 当該コポリマーが250,000の分子量を有する請求項17記載の方法。

【請求項 20】 当該サスペンションの45～55重量%がステップ（d）でスプレーされる請求項15記載の方法。

【請求項 21】 食用酸が、酢酸、安息香酸、フマル酸、ソルビン酸、プロピオン酸、塩酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、イソクエン酸、シュウ酸、乳酸、リン酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される請求項14記載の経口製剤送達形。

【請求項 22】 食用酸が、酢酸、安息香酸、フマル酸、ソルビン酸、プロピオン酸、塩酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、イソクエン酸、シュウ酸、乳酸、リン酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される請求項15記載の経口製剤送達形。

【請求項 23】 pH依存性の水溶性治療剤に適合した経口製剤送達形であって、

（a）有効量の当該治療剤の第一の部分を意図された送達時間に渡って送達するのに十分な量の当該治療剤からなる中心部；

（b）当該中心部を覆う腸溶ポリマーコーティング；および

（c）有効量の当該治療剤の第二の部分を意図された送達時間に渡って送達するのに十分な量の、当該治療剤の第二層；

（d）治療剤の当該第二層を覆う第二の腸溶ポリマーコーティング；および

（f）有効量の当該治療剤の第三の部分を意図された送達時間に渡って送達するのに十分な量の、当該第二の腸溶ポリマーコーティングを覆う当該治療剤の第三の層

からなる上記経口製剤送達形。

【請求項 24】 当該治療剤の当該第一、第二および第三の部分がそれぞれ

、意図された送達時間に渡る当該治療剤の有効量の25～75%の範囲にある請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項25】 当該形が、治療剤の当該第三の層を覆う保護コーティングをさらに含んでなる請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項26】 当該中心部が非パレイル (non-pareil) のまわりに形成される請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項27】 当該中心部が接着剤、抗タック (anti-tack) 剤、崩壊剤、消泡剤および潤滑剤をさらに含んでなる請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項28】 当該中心部がフェニトインナトリウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項29】 当該腸溶ポリマーコーティングが可塑剤および抗タック (anti-tack) 剤をさらに含んでなる請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項30】 当該治療剤が、フェニトインナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート (dimenhydrinate)、塩酸プロモジフェンヒドラミン、コハク酸ドキシラミン (doxylamine succinate)、クエン酸二水素フェニトロキサミン (phenyltoloxamine dihydrogen citrate)、マレイン酸カルビノキシアミン (carbinoxamine maleate)、塩酸メタフェニレン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、塩酸サイクリジン、塩酸ジルチアザン、リン酸ジソピラミド (disopyramide phosphate)、ヨード馬尿酸ナトリウム、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロプラノロール、チオペンタールナトリウム、メフェンシンカルバメート、塩酸ヒドロキシジン、塩酸ベナクチジン、塩酸メタンフェタミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、硫酸エフェドリン、フェンジメトラジンビターテイト (phendimetrazine bitartate) およびリン酸イブロニアジドから選択される請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項31】 当該腸溶ポリマーコーティングが可塑剤、食用酸および抗タック (anti-tack) 剤から選択される少なくとも1つの成分をさらに含んでなる請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項32】 当該腸溶ポリマーが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリリック (acrylic) 樹脂

、シェラック (shellac)、ワックス、エチルアクリレートメタクリン酸コポリマーおよびこれらの混合物からなる群から選択される請求項23記載の経口製剤送達形。

【請求項 33】 当該エチルアクリレートメタクリン酸コポリマーが約250,000の分子量を有する請求項32記載の経口製剤送達形。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の引照)

本出願は、Beimanらにより1998年7月7日に提出された米国特許出願一連番号09/111,188号、現在は米国特許5,948,554号の一部継続出願である。

【0002】

(技術分野)

本発明は持続放出医薬製剤およびその製造方法に関する。新規な薬物送達システムは、活性医薬からなるコア、コアを覆うpH依存性水溶性ポリマーからなる腸溶性コーティング、活性医薬の第二のコーティング、および胃液に溶解性のコーティングを含有する。他の実施態様においては、本発明は、活性成分のコア、結腸および/または大腸で分解するpH依存性ポリマーからなるコアを覆う腸溶性コーティング、活性成分の第二のコーティング、主として小腸で溶解する第二の腸溶性コーティング、活性成分の第三の層および胃液に溶解性の保護コーティングから構成される。本発明の薬物送達システムは、pH依存性の溶解度を示す広範囲の医薬的に活性な物質による持続放出性組成物の製造に利用できる。本発明はまた、これらの薬物送達システムを製造するための新規な方法、およびそれによって製造された持続放出性組成物に関する。

【0003】

(背景技術)

持続放出性剤形は、インピボにおいて、慣用の（非持続放出性）剤形の同用量の場合より、かなり遅い速度で薬物を放出する製剤として定義することができる。持続放出性製品を使用する目的は、同じ時間内に投与回数を減らして、満足できる薬物応答を得ることである。持続放出性形態で一般に使用される薬物の例にはクロロフェニラミンマレエートがある。慣用の形態では、薬物は4時間ごとに4mgの用量で投与されるが、持続放出版では12時間ごとに12mgを与えればよい。

【0004】

医薬の逐次または時限放出のための持続放出性組成物も同様に本技術分野で周知である。一般に、このような組成物は、通常1日に2回または3回の分割用量

で投与される医薬粒子を、胃および／または腸において、選択された時間分解または崩壊に抵抗性を示すコーティング物質と混合されるかまたはそれによって被覆される。医薬の放出は、コーティング物質の性質および厚さに依存して、吸収、侵食、破裂、拡散または類似的作用によって起こる。

【0005】

同じ活性成分の異なる医薬製剤が哺乳動物において活性成分の異なるバイオアベイラビリティを生じることがよく知られている。バイオアベイラビリティもしくは生物学的利用性は、投与された剤形から遊離し、生物学的作用のために生体で利用される薬物の百分率として定義される。同じ薬物の異なる処方が臨床的に関係する程度までバイオアベイラビリティを変動させ、しかもこの変動は同じ製品のバッチ間でも製造操作の微妙な変動によって起こることがある。

【0006】

通常は錠剤またはカプセルの形態で投与される多くの薬物は生物学的液体に低い溶解度しか示さない。溶解度の低い多くの薬物では、溶出速度が部分的にまたは完全に吸収速度を制御するという多くの証拠がある。バイオアベイラビリティも多くの因子たとえば用いた補助剤の量および種類、造粒方法、圧縮力（錠剤の製造の場合）、溶出に利用できる表面積、ならびに環境因子たとえば胃における攪拌および食物の存在によって影響される。これらの多数の因子により長期的に作用する固体剤形の製造には特定の処方が重要な役割を果たすことになる。

【0007】

てんかんは全人口の約1%が罹患している昔からの疾患である。抗てんかん剤による治療は進歩したにもかかわらず、コントロールできないけいれんと医薬の毒性に悩み続けている患者がまだ多い。現時点では、わずか4種類の主要な抗てんかん剤が使用されているにすぎない。すなわち、フェノバルビタール、フェニトインナトリウム、カルマゼピンおよびバルプロ酸である。

【0008】

一般に、薬理活性と抗てんかん活性はとくに、投与用量よりも血中（またはある種の他の生物相）の薬物濃度によく相関する。この現象は一部、とくに経口的に投与された場合、薬物の吸収および個人間および個人内の素因の変動によるも

のである。薬物療法の至適化は患者の血漿中における薬物の治療濃度および安全濃度の達成および維持を目的としている。したがって、患者は1日1回または2回の投与レジメンを受けることが遊離であろう。

【0009】

フェニトインは5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオンである。それは抗けいれん活性および抗てんかん活性を有するよく知られた薬剤である。フェニトインは水にわずしか溶けないので、はるかに溶解度の高いフェニトインナトリウム、分子式 $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ が、薬物の注射用溶液の製造および固体腸溶性剤形には使用されている。

【0010】

フェニトインは、小発作を除いて、大部分の型のてんかん性けいれんに対する抗てんかん剤の第一選択薬であるが、 $10\sim 20\mu g/ml$ の有効治療血漿レベルを維持することが難しいので、治療薬物のモニタリングが要求される。狭い治療血漿レベルに加えて、フェニトインは、水への溶解度が低いため患者に経口投与したのちには、バイオアベイラビリティに大きな変動を示してきた。

【0011】

フェニトインの送達に関する新しいアプローチでも[すなわち、Parke-DavisのDelantin（登録商標）、Kapseals（登録商標）、これらは100mgの長期作用型のフェニトインナトリウムである]、副作用のない有効治療血漿レベルを維持するためには、患者はなお1日に数回薬物を服用することが必要である。多くのカプセル封入技術が試みられてきたが、満足できるものは見出されていない（karakasaら, Biol. Pharm. Bull., 17(3): 432-436, 1994の "Sustained Release of Phenytoin Following the Oral Administration of Phenytoin Sodium/Ethylcellulose Microcapsules in Human Subjects and Rabbits" と題する論文には、ナトリウム塩としてのフェニトインをエチルセルロースと配合した場合の放出パターンが研究されている。フェニトインナトリウムのマイクロカプセルは、酢酸エチル中10% (w/w) のエチルセルロースに80重量%のフェニトインナトリウムを混合して調製された。懸濁液を攪拌し、n-ペンタンを相分離が起こり、マイクロカプセルが得られるまで滴下して加えた。マイクロカプセルをろ紙上に集め、

乾燥して保存した。Karakasaらは、フェニトインナトリウムの経口投与後、その塩は胃の酸性の液体中で遊離のフェニトインに容易に変換することを指摘している。遊離のフェニトインは實際上、水に不溶性なので、その胃腸管における吸収は不完全であろうと思われる。他方、胃を通過する間にエチルセルロースマイクロカプセル中に浸透する水の容量は最小であろうと考えられる。したがって、マイクロカプセル中の大部分のフェニトインナトリウムは遊離のフェニトインに変換されないかもしれない。この参考文献はこの剤形では、活性成分の一部は胃において放出され、残りの部分は腸で放出されることを示唆してはいない。

【0012】

Boxenbaumによる "Physiological and Pharmacokinetic Factors Affecting Performance of Sustained Release Dosage Forms" と題するDrug Development & Industrial Pharmacy, 1982, 8(v): 1-25の総説論文には、薬物たとえばフェニトインの持続放出処方が必要であることが実際に示唆されている。Boxenbaumは1日1回と1日3回の投与スケジュールは同じ血漿曲線を生じることを指摘している。これは、遅い吸収、薬物の性質および低い溶解度から生じる。

【0013】

望ましい目的は、フェニトインの遅い放出、遅延放出、長期放出または持続放出であるとするのが本発明者らの立場である。長い半減期を有する、薬剤たとえばフェニトインの制御放出経口投与用剤形は、それらが多重投与での投与後にも、血中濃度にほとんど変化を生じなかったことから、持続放出型とすることは以前には無視されていたのである。しかしながら、このような製品の存在は、毒性および有害作用の出現を最小限にする能力、および患者に大きな便宜を提供して、したがってよりよいコンプライアンスを得ることに基づいて、正当化されるものである。

【0014】

Pharmacokinetic Evaluation of Sustained Release Formulations of Antiepileptic Drugs...Clinical Implications" と題する論文Clinical Pharmacokinetics 22(1): 11-21, 1992において、Bialerはまた、フェニトインは持続放出処方に適当な候補ではないと示唆している。BialerおよびBoxenbaumは、フェ

ニトインナトリウムおよびフェニトインナトリウムのような薬物の物理的性質の新規な使用により、患者に便利な持続放出処方方を調製できることに気が付かなかったのである。

【0015】

本発明による剤形は、胃液中に直ちに放出される本質的に保護されていない活性成分層、ならびに腸溶性コーティングで保護された第二におよび所望により第三の活性成分層を有する。用量の第二の部分は十二指腸まで通過したのちに利用される。第三の部分は腸、さらに好ましくは結腸まで通過したのちに利用される。本発明の薬物送達システムは、血漿中において異常に安定な薬物濃度プロファイルを提供する。さらに、フェニトインのような多くの薬物が1日に多回（3回またはそれ以上の）投与を要求する狭い治療窓を有するので、このような処方方は患者に便利である。

【0016】

さらにPharmaceutical Research, Vol. 8, No. 2, 1991の“Computer-Aided Dosage Form Design. III. Feasibility Assessment for an Oral Prolonged-Release Phenytoin Product”と題する論文で、Irvinらはフェニトインが長期放出剤形の許容される候補ではないことを強調している。彼らは胃を通過する剤形はフェニトインの放出が完了する前に排除される傾向があることの指摘に進んでいる。これらの教示はまた、保護した成分と保護していない成分を有する新規な剤形がpH依存性の溶解度を示す薬物の持続放出処方方の調製に有効に使用できることの実現に失敗したことを示している。

【0017】

Deasy, Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems, 8(1): 39-89, 1991は、“Microencapsulation of Drugs by Pan and Air Suspension Techniques”と題した論文で、6時間以上もの半減期を有するフェニトインのような薬物は固有の持続放出性を有し、長期放出型製剤にしてもほとんど利益がないと述べている。Deasyの論文は、フェニトインのような狭い範囲の治療血漿レベルを有する薬物には、持続放出型製剤に製剤化した場合に特殊な問題があるとの見解を続けている。この参考文献はまた、パンおよび空気懸濁法によって調製さ

れるマイクロカプセル化剤形に関する立派な一般的考察を提供するものでしかない。

【0018】

Important Pharmacokinetics Properties of Antiepileptic Drugs” と題する報告では、Bourgeoisは抗てんかん剤の重要な薬物動態学的性質が論じている。著者は、薬物の吸収速度プロファイルはその吸収定数 (k_{abs}) によって記載されると述べている。高い吸収定数は早期の高い血清濃度のピークを生じる。高い (k_{abs}) 値はまた低い (k_{abs}) 値から生じるより安定した濃度と比較して、薬物レベルに大きな変動を生じる。低い吸収定数は、他の場合には急速に吸収される薬物を遅延放出性製剤中に処方することによって多くの場合生成させることができる。しかしながら、腸溶性コーティングを施した製剤では薬物の (k_{abs}) 値は変えない。すなわち、それらは単に吸収を遅延させるのみである。腸溶性コーティングは胃の酸性環境での吸収を防止するために設計される。たとえば、腸溶性のバルプロ酸の単回用量を投与された患者を考えると、投与後最初の数時間は、血清測定では血中に薬物は検出されない。錠剤が十二指腸のあるかり性環境に到達するまでは、血清濃度は急速に上昇せず、最終的にコーティングしていないバルプロ酸製剤の場合と同じプロファイルが達成される。したがって、腸溶性コーティングは単に時間濃度プロファイルを右にシフトさせるにすぎない。

【0019】

Absorption characteristics of three phenytoin sodium product after a administration of oral loading doses” と題するClinical Pharmacy, Vol. 3, Nov. -Dec., 1984の報告で、Goffらは、3種のフェニトインナトリウム製品の経口負荷用量の投与後の吸収特性を評価している。Goffらは、フェニトインの静脈内投与は心不整脈および血圧降下を含む重篤な有害作用を伴うことを示唆している。報告された試験は、異なるフェニトインナトリウム製剤の経口フェニトイン負荷用量投与後の吸収の速度および程度に対する効果を決定するために実施された。Goffらは、フェニトインナトリウム溶液の経口投与後の吸収は、対象間で並外れて高度に変動したことを報告している。胃の酸性メジウム中では、フェニト

インナトリウムは急速にフェニトイン酸に変化し、ついで沈殿する。この参考文献の著者らは、フェニトインナトリウム溶液の投与後、可溶化剤は胃から急速に吸収され、これが胃での溶解性の劣るフェニトイン酸の沈殿を生じたことを示唆している。同様の機構が、筋肉内投与後のフェニトインの貧弱な吸収に提案されている。

【0020】

Yaziciらは、“Phenytoin Sodium microcapsules: Bench Scale Formula, Process Characterization and Release Kinetics”と題するPharmaceutical Development and Technology, 1(2): 175-183, 1996の論文で、エチルセルロースおよびメチルアクリル酸コポリマー [Eudragit (登録商標) S-100およびL-100] をコーティング物質として用いるフェニトインナトリウムマイクロカプセルの製造を報告している。フェニトインナトリウムマイクロカプセルは有機相分離および顆粒コーティング法を用いて製剤化した。フェニトインナトリウム対エチルセルロースの至適比は1:2.3と報告された。著者らは、フェニトイン吸収の速度決定工程が剤形からのその放出であるので、薬物の吸収が関係する限りフェニトインは問題のある物質であると述べている。至適な実験的剤形は、持続作用のある市販品を利用できるカプセルに対して評価し、スーパーインポーザブルな放出特性を与えることを見出した。この著者らは、マイクロカプセル型でのフェニトインナトリウムの用量は腸溶性コーティングの間に分割されることの示唆をしていない。マイクロカプセルまたはYaziciらの製造方法のいずれも、コアが治療剤の有効用量の25~75%および1または2層の付加的な治療剤の層（第二および第三の部分）により分離された腸溶性コーティングからなる剤形を請求する本発明とは全く類似するものではない。

【0021】

Orenらの米国特許第4,968,508号は、活性剤、親水性ポリマーおよび腸溶性ポリマーからなる持続薬物送達用のマトリックス組成物に関する。腸溶性ポリマーは胃液および酸には不透過性で、低pH領域での薬物の放出を遅延させ、したがって低レベルの親水性ポリマーの使用を可能にする。Orenらはこのアプローチは、弱塩基性の薬物に特徴的なpHが上昇すると溶解度が低下する多くの活性物質の持

持続放出に有用であることを示唆している。Orenらの持続放出マトリックスは慣用のハイドロゲル技術を用いて製造された。この特許は活性物質の与えられた用量を1または2以上の腸溶性コーティングによって分割することは示唆も開示もしていない。超溶性コーティングは十二指腸に入ったのち一部の活性物質を放出させ、大腸に入った後に一部を放出させる。

【0022】

Kallstrandらの米国特許第4,994,260号は、水性担体中で、コーティング中にカプセル封入された医薬活性物質と、多糖、オリゴ糖、複糖、単糖、ポリヒドロキシアルコールおよびそれらの混合物からなる群より選択される放出制御物質の60～99重量%を混合して製造される医薬活性物質の制御放出医薬製剤に関する。この特許は剤形の製造にEudragit（登録商標）E100およびスクロースを使用する。Eudragit（登録商標）E100は酸に可溶性のポリマーである。

【0023】

Muhammadらの米国特許第5,188,836号には、不活性コア上に被覆された生物学的に活性な組成物、および不溶性メタクリル酸ポリマー、水溶性糖アルコール、食品用の酸および可塑剤からなる外側の不活性コーティングから構成され、ヒト消化管における2段階溶解プロファイルを特徴とした半腸溶性の持続放出医薬が開示されている。この参考文献の剤形は最初に胃で溶解し、ついで腸で完全に溶解し吸収される。この特許は主要なコーティング成分としてEudragit（登録商標）L30Dを使用する。この参考文献では、Eudragit（登録商標）L30Dポリマーの放出特性が半腸溶性処方を作成するように修飾されている。Eudragit（登録商標）L30Dの溶出特性は、糖アルコールのような水溶性増量剤の添加により修飾される。

【0024】

Eichelらの米国特許第5,102,668号には、低pHでは溶解性が低く、高pHの方が溶解性の高い顆粒状薬物からなるマイクロ粒子の多重単位を含有する医薬製剤が開示されている。顆粒状薬物を、低pHで親水性であり、高pHで疎水性の少なくとも1種のポリマーから形成されたpH制御物質と混合するかまたはそれにより被覆する。pH制御物質は顆粒状薬物と、得られた持続放出医薬製剤がpH環境とは独立

しているような比率にする。Eudragit（登録商標）E100はpHを制御するので、この発明に有用なポリマーとして開示されている。

【0025】

Amidonらの米国特許第5, 229, 131号には、予め定められた投与期間にわたり、水性環境中制御されたパルス用量で薬物を投与する薬物送達システムが開示されている。単一の本体は複数のサブユニットを含有する。各サブユニットは薬物の個々の用量を含有するコア部分を有する。コアは、選択された第一および第二のポリマー材料から形成されるそれぞれ会合したコーティング部分によって囲まれている。セルロースアセレート、Eudragit（登録商標）RSおよびEudragit（登録商標）R30Dを含む水透過性ポリマーが開示されている。'131特許の薬物送達システムは β -アドレナリン遮断剤および抗てんかん剤たとえばフェニトインに有用であることが開示されている。

【0026】

Eichelらの米国特許第5, 238, 686号には、水溶性コア薬物、内壁マイクロカプセルコーティングおよび外壁腸溶性コーティングを有する二重に被覆された医薬が開示されている。マイクロカプセルを腸溶性にコーティングすることによってコア薬物の胃への放出は著しく妨害され、薬物の送達はコーティングされたマイクロカプセルが腸に達するまで実質的に遅延する。'686特許の二重の壁で囲まれた医薬は、その薬物が胃にある間は1時間あたり上記薬物の10%未満であるが、腸では常に過剰の高レベルの薬物を生じることなく、8時間またはそれ以上にわたり、適当なレベルを提供するように徐々に放出されると主張されている。

【0027】

従来技術を精査して、pH依存性の溶解度を示す薬物の持続放出システムの必要性は依然として存在することが明らかである。たとえばフェニトインを、薬物の初期治療用量を提供し、他の分画の送達は約1～5時間過剰の濃度を避けて遅延し、ついで12時間またはそれ以上にわたって適当な血漿の薬物レベルを提供する遅延分画の持続放出する持続放出システムである。

【0028】

発明の目的

本発明は、腸溶コーティングによって分けられ、与えられた割合で必要とされる投与量を有する医薬を提供しようとする医薬産業の満たされていない要請に応えるものである。本発明のもう一つの態様においては、治療剤の必要とされる投与は、2つの腸溶コーティング、すなわち、小腸を通過した後に活性成分を徐放する第二のコーティング、並びに大腸及び結腸を通過した後に徐放する第一の腸溶コーティング（もっとも中心部に近い）に分けられる。本願発明によるマイクロカプセルは、胃の中で薬剤の一部分が直ちに放出され、その一方、薬剤の一部分は、腸溶コーティングが溶け、それによって薬剤が腸でゆっくり吸収されることとなる、十二指腸を通過することとなる。

【0029】

マイクロカプセルの保護されていない部分は胃の中ですぐに溶け、薬剤のその部分は急速に血流に入る。薬剤のうち腸溶コーティングで被覆した部分は、pHの実質的な上昇が起こり、残りの活性成分が制御可能に放出される小腸で溶け始める。2層の腸溶コーティング投与形の実施例においては、上述の通り、第一の投与は胃の中で送達され、第二の投与は小腸で、そして、第三の投与は大腸及び結腸で送達される。これは、腸溶コーティングの余分な層が存在することによるのかもしれない。小腸では、腸溶コーティング又は膜は、腸内の溶液に溶けるか又は分散する。同様な方式で腸溶コーティングは、大腸又は結腸内の溶液に溶けるか又は分散する。活性剤の相対的なpH溶解性に依存して、腸溶コーティングの内側又は外側における全活性成分の割合を調節することができ、そして、過剰な血漿薬剤濃度を最小限にとどめ、薬剤の安定した長期間の徐放を最大限に行うことができる。

【0030】

すなわち、本発明は、pH依存性の水溶性治療剤を投与するのに適合した経口製剤送達形であって、

- (a) 有効量の当該治療剤の第一の部分を意図された送達時間に渡って送達するのに十分な量の当該治療剤からなる中心部；
- (b) 当該中心部を覆う腸溶ポリマーコーティング；
- (c) 有効量の当該治療剤の第二の部分を意図された送達時間に渡って送達

するのに十分な量の、当該腸溶ポリマーコーティングを覆う当該治療剤のコーティング；および

(d) 当該治療剤の当該コーティングを覆う、低いpHで溶解する保護コーティング、

からなる経口製剤送達形に関するものである。

【0031】

治療剤の第一及び第二の部分は各々、その治療剤の有効量の25から75%の範囲にわたることができる。すなわち、第一の部分が25%であれば、第二の部分は75%となる。

【0032】

もう一つの態様では、本発明の経口投与送達形態は低pH可溶性保護コーティングを省いてもよい。保護コーティングは本発明の長期放出特性に強い影響を与えないので、主として治療剤の外側コーティングへのダメージを減らすか、なくすために使われている。さらに他の態様においては、本発明の経口送達形態は腸溶性ポリマーコーティング中に食用酸を付加的に含む。腸溶性コーティング中に約5から約40重量%のフマル酸のような食用酸を含ませることにより、小腸の相対的なアルカリ性環境における溶解に対してコーティングを抵抗性にするであろうということが決定されている。腸溶性コーティングに酸を含ませることはpH依存性の溶解性を持った医薬の放出をさらに遅らせ、それにより本発明の投与形態を24時間放出にすることができるであろう。

【0033】

さらに他の態様として開示されるのは以下のものを含むpH依存水溶性治療剤を送達するのに適した経口投与送達形態である：

a) 意図した送達時間にわたって該治療剤の有効量の第一の部分を送達するのに十分な量で該治療剤を含むコア；

b) 該コア上の第一の腸溶性ポリマーコーティング；

c) 意図した送達時間にわたって該治療剤の有効量の第二の部分を送達するのに十分な量の該治療剤の第二の層；

d) 治療剤の該第二の層上の第二の腸溶性ポリマーコーティング；及び

e) 意図された送達時間に渡る該治療剤の有効量の第三の部分を送達するのに十分な量で、該第二の腸溶ポリマーコーティングを覆う該治療剤の第三の層。

【0034】

治療剤の第一、第二および第三の部分は、各々独立に、意図された送達時間に渡る治療剤の有効量の25~75%の範囲にある。即ち、例えば、中心部（第一の部分）が大腸／結腸に送達するための量の25%を含有し、第二の部分が小腸に送達するための50%を含有し、第三の部分が胃に送達するための25%を含有していてもよい。

【0035】

中心部は典型として、非パレイル（non-pareil）のような生物学的に不活性な球体のまわりに形成される。非パレイルは、当業者には知られているように、製薬業界において広く使用されている糖粒子である。治療上の活性剤の中心部はまた、接着剤、抗タック（anti-tack）剤、崩壊剤、消泡剤および潤滑剤などの他の成分を含有していてもよい。フェニトインナトリウムとの特に好ましい使用はラウリル硫酸ナトリウムである。ラウリル硫酸ナトリウムの存在は、この化合物の溶解性を増大する。これは特に、胃液において言える。腸溶ポリマーコーティング溶液はまた、可塑剤および抗タック剤などの成分を含有していてもよい。

【0036】

最後の保護コーティングは、胃液で素速く溶解または分散する材質であるべきである。これは、胃における量の25~75%の投与を達成するように求められる。

【0037】

即ち、より具体的に記載すれば、

（a）フェニトインナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび崩壊剤からなる中心部であって、当該中心部は意図された送達時間に渡る当該フェニトインナトリウムの有効量の重量で25~75%を含有し；

（b）当該中心部を覆う腸溶性コーティングであって、当該腸溶コーティングはエチルアクリレートメタクリン酸コポリマーおよび可塑剤からなり；

（c）フェニトインナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび崩壊剤からなる、当該腸溶コーティングを覆うコーティングであって、当該コーティングは意

図された送達時間に渡る当該フェニトインナトリウムの有効量の重量で25～75%を含有し；

(d) フェニトインナトリウムからなる当該コーティングを覆う低pH溶解性保護コーティングからなる経口製剤送達形である。

【0038】

本発明は、持続放出性医薬品を調製するための新規プロセスにも関するものである。本発明の方法は下記の諸段階で構成される。

- (a) その溶解度がpHに依存する治療剤の水懸濁液を調製し；
- (b) 胃液に溶解又は分散しない物質で構成される溶腸性水溶液を調製し；
- (c) 空気懸濁コーティング機に生物学的に不活性な球状ペレットを供給し；
- (d) 当該空気懸濁コーティング機の当該不活性ペレットのコーティング操作中に、25～75重量%の当該治療剤懸濁液を噴霧し；その後、
- (e) 当該溶腸性コーティング水溶液を噴霧して、段階(d)のペレットをコーティング噴霧し；その後、
- (f) 当該治療剤懸濁液の残りを噴霧して、段階(e)のペレットをコーティングする。当該段階(f)はオプションであり、行っても行わなくても良い。

【0039】

本研究者らは、従来より流動床又は空気懸濁コーティング機を使用して医薬品を調製する研究を実施してきたが、本発明者らは当該技術を使用して、本発明における医薬品の経口投与形態及びその製造方法を達成することができた。投与形態そのものが製造方法に関係しているので、特許請求の範囲が投与形態そのもの及びその製造方法に向けられる結果となったのは当然である。

【0040】

前にも述べたように、本発明による送与形態の中核部分は、10～100メッシュの大きさを持つノンパレイユなどの不活性シードを取り囲んで形成される。当該中核部分の中に錠剤分解物質及び加工助剤を含めることもできる。本明細書及び特許請求の範囲で使用する「溶腸性ポリマーコーティング」というフレーズは、胃の酸性環境中では溶けないが、pH5.0以上の環境では溶解するようなコーティングを意味している。代表的な溶腸性ポリマーコーティングは、エチルセルロ

ース、ヒドロキシプロピルセルロース及びカルボキシメチルセルロースで構成されるグループから選択することができる。エチルセルロースは、一般的に広く使用されているマイクロカプセルコーティング材料であり、胃の中では容易に溶解又は分散しない。その他水系又は溶剤系溶腸性コーティングも、胃液中では容易に溶解又は分散せずに腸液中で溶解又は分散するものである限り、これらを使用することができる。種々の溶腸性ポリマーを混合して使用することも可能である。例えば、アクリル樹脂、セラック、ワックス又はその他腸の中では溶解又は分散しても胃の中ではそのままであるようなフィルム形成材料でも、使用が可能である。当該溶腸性ポリマーコーティングが水系の乳化ポリマーで構成されることが最も好ましい。有用な溶腸性コーティングは、ドイツ国ドムスタットのRohm GmbH社がEudragit（登録商標）という商標で販売しているアクリル酸エチルメタアクリル酸共重合体である。好ましい溶腸性ポリマーコーティング材料はEudragit（登録商標）L30D（分子量：約250,000）であり、通常は25-75%の水溶液として使用される。最も好ましい溶腸性コーティング材料はEudragit（登録商標）L30D-55であり、45-55重量%の水溶液として使用される。HP50、HP55及びL100など、その他Eudragit（登録商標）のグレードも使用可能である。

【0041】

本発明の態様において、2種類の溶腸性ポリマーコーティングを使用して、活性成分について3種類の投与層を区別した。第一のコーティング（中核部分に最も近い）は、投与形態物が大腸又は結腸に到達するまで耐えるような溶腸性コーティングであることが好ましい。好ましい溶腸性コーティングは、Eudragit S（ドイツ国ダルムスタット、Rohm Pharma GmbH社が製造）として知られる、一連のメタアクリル酸アニオン性共重合体である。当該Eudragit（登録商標）Sのフィルムは無色透明で脆い。これらのフィルムは純水及びpH6.0未満の緩衝液中には溶解せず、天然及び人口胃液中にも溶解しない。これらのフィルムは、その液が中性乃至弱アルカリ性であるような消化管の領域（即ち大腸及び結腸）及びpHが7.0を越える緩衝液中において、ゆっくりと溶解する。本発明においては、これら種々の上記溶腸性ポリマー混合物を使用することができる。さらに、本発明における溶腸性ポリマーコーティングには、可塑剤を添加して使用することが好ま

しい。

【0042】

当該溶腸性コーティングは、腸内においてその溶解を遅延させる目的で、これに食用酸を添加して修飾使用することもできる。これには、食用酸であればどんな酸でも使用することができる。代表的な食用酸として、酢酸、安息香酸、フマル酸、ソルビン酸、プロピオン酸、塩酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、イソクエン酸、蔞酸、乳酸、磷酸及びこれらの混合物などがある。特に好ましいのは、フマル酸及びリンゴ酸である。当該溶腸性コーティング溶液（ポリマー、可塑剤、抗タック剤、水など）中における当該食用酸の重量パーセントは、約5—約40%の範囲内、好ましくは10—30%、最も好ましくは10—25%のものが使用可能である。当該技術分野に精通した者であれば、特定食用酸のpKa値及び当該溶腸性コーティングの溶解遅延希望時間に基づき、食用酸の当該コーティング溶液中への正確な添加量を決定することが可能である。当該溶腸性コーティング溶液を適用した後、下記にさらに詳述するように、当該コーティング中における食用酸のパーセント値は、当該コーティングに対して約10—約80重量%の範囲内にあることが好ましく、20—60%の範囲内にあることがさらに好ましく、25—50%の範囲内にあることが最も好ましい。

【0043】

治療剤の溶腸性コーティング上のコーティングは、不活性シードを除いて中核部分の組成物と同じものであって良く、又は幾分これと異なるものであっても良い。当該治療剤それ自体は同じものであり続けるが、錠剤分解剤、潤滑剤、タック剤、区画剤、加工助剤などは変化しても良い。

【0044】

低pHで溶解する保護コーティングは、胃液（pH約1.5—3.0）中で容易に溶け、当該治療剤の下層コーティングに対して保護効果を有する物質なら、どんな物質であっても良い。少なくとも、当該保護コーティングは、当該治療剤のコーティングに対する磨耗を防止する効果を有し、水の吸収を減らし、個々の投与形態間の付着を抑えるようなものである。当該保護コーティングに使用できる物質の代表例として、Metocel（登録商標）などの水溶性糖類が存在する。前にも述べた

ように、低pHで可溶な保護コーティングは本発明における投与形態から除外することができる。しかし当該投与形態には、当該保護コーティングもこれを含めることが好ましい。

【0045】

本発明の一つの側面は、フェニトイン ナトリウムなどのpH依存水溶性治療剤を本発明の送与形態中に置き、当該治療剤の血漿濃度を持続させることができるという発見に関するものである。さらに詳しく述べれば、本発明は、25-75%の治療剤が投入送与形態の中核部分に存在し、当該治療剤の残り部分が溶腸性ポリマーコーティング上のコーティング中に存在するか、又は当該治療剤の第二層及び第三層の間で分割されているような投与送与形態を提供するものである。溶解性がpHにより変化するような治療剤に対して、本発明が、これらの治療剤が通常示す種々の血漿濃度を克服してこれを有効に変化させ得ることが見出された。さらに詳細に述べれば、フェニトイン ナトリウムに対して、与えられた投与量の約50重量%が中核部分に存在し、約50%は当該溶腸性ポリマーコーティング上のコーティング中に存在すべきことが見出された。当該中核部分に約48重量%のフェニトイン ナトリウムが含まれ、約52重量%のフェニトイン ナトリウムは当該溶腸性ポリマーコーティング上のコーティング中に存在することがさらに好ましい。有効量が目標送与時間の全域に亘って投与され且つ目標血漿濃度が維持されるべきことは、当該分野に精通した者にとって、その理解は容易であろう。

【0046】

本発明の投与形態により使用が可能となる医薬活性化合物として、有機チッ素含有化合物の塩化物、フッ素化物、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、カルバミン酸塩、酢酸塩、硫酸塩、燐酸塩、乳酸塩、クエン酸塩などの代表的塩類がある。pH依存溶解性を有するチッ素含有有機化合物のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩は、本発明による経口投与形態によっても利益を得ることができる。医薬活性化合物のこれら代表的塩類は、その環境pH変化（即ち、胃から腸管への移行）につれて、その水溶性が変化する。

【0047】

当該分野に精通した者にとって、医薬を経口投与した後、当該医薬が血液及び組織中において最終的にその目的が達成するレベルを決定する上で、その溶解速度が如何に変化するかが最も重要な要因であることは、容易に理解できるであろう。当該医薬の胃腸管環境中への溶解度が余りにも低く、その溶解速度が余りにも小さいと、当該医薬は胃腸壁まで拡散し、そこで吸収されることができない。当該投与形態は医薬に対して「長期有効性」を付与することができ、上記した諸要因が当該効果を左右する要因となる。

【0048】

本発明は部分的に、動物体内の種々の部分における主な酸性度変化を利用したものである。即ち、胃における高酸性 (pH: 1)、管腔における弱酸性 (pH: 6.6)、血漿 (約7.4)、大腸及び結腸 (7.0)、多くの体内組織及び器官 (脳脊髄液: pH: 7.4) などである。

【0049】

多くの医薬は弱酸性又は弱塩基性であり、解離定数 (pKa) で測定した当該医薬のイオン化度及び環境pHが、その溶解度を決定する。当該解離定数 (pKa) は酸性解離定数の対数にマイナス符号を付けた値であり、酸性度を表すにも塩基度を表すにも好ましい表現方法である。pKa値の小さい (即ち約1.0) の酸をpH7の環境中に置くとほぼ完全にイオン化し、強酸として分類される。これとは対照的に、弱塩基を胃の強酸性環境から弱酸性の腸管腔中へ移すと、そのイオン化度は減少する。pKa値約4.0を有する塩基の非イオン化種の濃度は、イオン化種の濃度の約10倍である。中性分子は腸粘膜を通して自由に拡散するので、当該医薬の吸収は良好である。

【0050】

活性医薬が溶腸性コーティングの内外に分割される現象は、pKa値が約2.5より小さい酸及びpKa値が8.5より大きい塩基の腸吸収量の減少に、部分的に関係付けることができる。これらの要因及びその他の要因を考慮して、本発明の投与形態は、活性成分の血清中濃度を比較的一定に維持できるように、これを調製することができる。

【0051】

かくして、本発明の投与形態から利益を受ける代表的な医薬活性塩として、下記を挙げることができる。塩酸ジフェンジラミン（Benadryl（登録商標））、ジメンヒドリナート（Dramamine（登録商標））、塩酸プロムジフェンヒドラミン（Ambodryl（登録商標））、コハク酸ドキシラミン（Decapryn（登録商標））、クエン酸フェニルトロキサミン二水素（Bristamin（登録商標））、マレイン酸（カルビノクシアミン（Glistin（登録商標））、マレイン酸クロフェニラミン、塩酸プロメタジン（Phenergan（登録商標））、塩酸シクリジン（Marezine（登録商標））、塩酸ジリチアザム（Cardizem（登録商標））、磷酸ジソピラミド（Norpace（登録商標））、イオジヒプラート ナトリウム（Hippuran（登録商標））、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロプラノロール（Inderal（登録商標））、チオペンタール ナトリウム、カルバミン酸メフェネシン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸ベナクチジン、塩酸メタムフェタミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、硫酸エフドリン及び磷酸イプロニアジド。

【0052】

本発明の投与形態を有利に活用し得る数多くの活性医薬が存在する一方、胃及び腸環境に対する各医薬の反応も考慮することも大切である。実際の製造手順は、これらを考慮することにより決められる。

【0053】

与えられた投与量の溶腸性コーティング間における分割は、製造プロセスにより、これを制御することができる。当分野に精通した者であれば、流動床の空気懸濁量、ローター（回転円盤）、又はウルスター カラム装置を調節して、目的の結果を達成することは容易であろう。適切なノズルを通して噴霧速度を調節することも、当分野に精通した者であれば、容易にこれを行うことができる。

【0054】

本発明は、下記例により、これをより良く理解することができるであろう。但し、これらの例は、本発明における特許請求範囲の単に代表例を示したに過ぎない。

【0055】

実施例 1

本願発明による粒子（ビーズ）の調製

通常用いられる装置及び手法を用いて、以下の組成物を調製した。

【0056】

治療用サスペンション

成分	量 (Kg)
活性フェニトインナトリウム, USP	3.2
接着剤 - HPMC, E-5 LV (メトセル)	0.558
抗タックータルク, USP	0.558
崩壊剤 - クロスカルメロースナトリウム	0.117
消泡剤 - シリコンメディカルアンチフォームエマルジョン	0.027
潤滑剤 - ステアリン酸マグネシウム	0.225
溶媒 - 水	9.5
Na ラウリル酸	0.140
	計 - 14.325

腸溶コーティング

成分	量 (Kg)
ポリマー - Eudragit L30D-55	3.0
可塑剤 - トリエチルクエン酸	0.09
抗タックータルク, USP	0.45
溶媒 - 水	2.46
	計 - 6.0

トップコーティング

成分	量 (Kg)
剤 - HPMC, E-5 LV (メトセル)	0.240
溶媒 - 水	5.760
	計 - 6.0

【0057】

当業者であれば、Methocel（メチルセルロース）溶液は、少なくとも使用前12時間は完全に水和させておくべきことを理解しているであろう。

【0058】

本願発明による徐放性投与製剤を調製するために用いた装置は、実験室的規模の流動床又は空気懸濁被覆装置である（N. J.、Cambery、Wurster社製の7インチ底の噴霧器Vector Model FLM 15；又は代わりとなる装置として、New Jersey、R

amsey, Glatt (登録商標) Air Techniques社製のModel GPCG-5がある)。空気懸濁被覆は、薬剤をマイクロカプセル化するために、医薬産業では広く用いられている手法である。それにはしばしば、ウルスター (Wurster) 装置が用いられている。空気懸濁被覆の手法には、球状スクロースペレット、すなわち、米国特許のノンパレイルス (non-pareils) としてもまた知られているような、生物学的に不活性な芯剤を利用する。本実施例では、25/30メッシュのノンパレイルス (non-pareils) の3.0kgをウルスター装置に充填し、製剤の調整のために芯剤として用いた。本実施例で用いることができるノンパレイルス (non-pareils) は、直径0.5mmから1.25mmまでであり、直径0.5から0.6mmが好ましい。

【0059】

装置のパラメーターは以下の通りであった：

噴出口寸法	1.2mm直線縦溝
仕切り高さ	30mmから2.5cm
噴霧圧力	3.0bar
噴霧様式	GPCG又はFLM 15
スクリーン	約60メッシュ
ウルスター板底	9' ' -Bプレート又はGPプレート

【0060】

装置を十分に準備作動させた後に、装置を止めて25/30メッシュのノンパレイルス (non-pareils) の3.0kgを充填した。装置を再作動させ、注入口の温度を55℃に、空気量を120cfmに、そして、注入口の露の温度を12℃にセットして、流動化を始めた。治療剤懸濁液の噴霧は、製品温度が40℃に達したときから始めた。噴霧の割合は、10g/min. から開始し、15分毎に10g/min. ずつ増加させ、80g/min. まで上げた。注入口温度を調整することにより、製品温度を38℃から50℃の間となるよう維持した。

【0061】

治療剤懸濁液の約6kgを噴霧した後、サンプルを加工装置から取り除いた。装置の噴出口を100gの水で洗い流し、ノンパレイルス (non-pareils) で被覆したフェニトイン (phenytoin) を5分間乾燥させた。その後、腸溶剤被覆溶液を

噴霧ポンプに充填し、注入口温度が45℃に下がった後に2.5bar、20g/min.で噴霧を開始した。噴霧の割合は、15分毎に10g/min.ずつ増加させ、70g/min.まで上げた。注入口温度を調節して、製品温度を約25℃から50℃となるよう維持した。腸溶剤被覆溶液が空になった後、サンプルの粒子（ビーズ）を装置から取り除いた。その後、装置の噴出口を100gの水で洗い流し、腸溶剤被覆の硬化を行った。硬化は、注入口温度を60℃まで上げ、そこで約30分保持して完成させた。硬化が完了した後、注入口温度を70℃まで上げてから、治療剤懸濁液の残りの部分を50g/min.で噴霧し、一方で製品温度を35℃から45℃に維持した。

【0062】

サンプルの粒子（ビーズ）を装置から取り除き、表面被覆溶液を装置に充填した。注入口温度を65℃に調節し、製品温度を40℃から44℃に保持して表面被覆溶液の噴霧を開始した。表面被覆溶液の噴霧が終わったとき、一群のサンプルは、注入口温度を0℃にセットして2分間冷やした。その後、粒子（ビーズ）を装置から取り除いた。得られた粒子（ビーズ）は、100mgあたりフェニトイン（phenytoin）ナトリウムを約33mg含有していた。

【0063】

実施例2

生物学的利用率の検討

本実施例では、比較単一投与、3方交差により、実施例1（EXP）で調製した製剤及び2つの商業的に入手可能なフェニトイン（phenytoin）ナトリウムの製剤を用いて、生物学的利用率を検討した。検討には、適式な棄権証書に署名した後、12人の健康な成人男性のボランティアを使用した。

【0064】

商業的に入手可能な二つの参考製品は、

- 1) Parke-Davis (Warner-Lambert Co.の一部) Dilantin (登録商標)、Kapseals (登録商標)、100mgのエクステンデッドナトリウムフェニトインカプセル、US P Lot No. 05017F、失効日：1998年12月、(CON 1)；及び
- 2) Parke-Davis (Dilantin-125 (登録商標)) フェニトイン経口用懸濁液 125mgフェニトイン/5mlフェニトイン懸濁液、Lot No. 31517L、失効日：1998年1

2月、(CON 11)

である。

【0065】

例1において調製されたビーズを、各カプセル中に100mgのナトリウムフェニトインが入るように、ゼラチンカプセル中に入れた（一カプセルあたり約303-309mgのビーズ）。投与法A及びBは、対象に、240mlの水と共に1カプセル（1カプセルあたり100mgの活性物質）を投与することから成る。投与法Cは、240mlの水と共に単一の5mlの用量（活性物質125mg）を投与することからなる。

【0066】

対象は、投与の前一晚絶食させ、投与後最低4時間絶食させた。血液試料を各対象から、投与前並びに投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、72及び96時間の時点で回収した。投与後約4時間及び9時間の時点、並びにその後の適当な時点において標準的な食事を与えた。

【0067】

クロスオーバーのための、投与ごとの間のウォッシュアウト期間は、21日であり、測定された分析物は血漿中のフェニトインであった。使用された分析方法は、血漿中のフェニトイン20ng/mlを計量限界とする、UV検出を備えたHPLCであった。血漿フェニトインについての薬物速度論パラメーターを以下の通りに計算した：

AUC 0-t： 線形台形法により計算された、時間0から最後の測定可能な濃度までの、血漿濃度対時間の曲線の下部の面積。

AUCinf： 時間0から無限大までの血漿濃度対時間の曲線の下部の面積。AUCinfは、AUC 0-tと、脱離速度定数に対する最後の測定可能な血漿濃度の比との合計として計算された。

AUC/AUCinf： AUCinfに対するAUC 0-tの比。

Cmax： 特定の時間間隔を通じて測定された最大の血漿濃度。

tmax： 測定された最大血漿濃度の時間。最大値が一より多くの時点で現れた場合、tmaxはその値を有する最初の時点として定義される。

kel： 血漿濃度対時間の曲線のセミlogプロットから計算された、見かけ上の

一次脱離又は末端速度定数。パラメーターは、ゼロではない最後の三つ（又はそれ以上）の血漿濃度を用いた線形最小二乗回帰分析により計算される。

$t^{1/2}$: 脱離又は末端半減期は、 $0.693/k_{el}$ として計算される。

【0068】

濃度対時間のプロファイルにおいて、末端log-線形相を示さなかった場合について、 k_{el} 又はAUCinfの数値は報告されない。データはフェニトインについて用量-標準化された。

【0069】

統計的分析

統計的分析を、以下のものも含め、血漿フェニトインのデータについて行った。研究を完成させたすべての対象からのデータを分析した。

【0070】

分散の分析

AUCinfに対するAUC 0-tの比を除いて、上記に示した薬物速度論パラメーターについて分散の分析を行った。さらに、AUC 0-t、AUCinf及びCmaxの分析のために、log変換データを用いた。分散モデルの分析は、対象、期間、一次キャリアオーバー及び薬物処方を因子として含む。5%の有意水準を用いた。分散の各分析は最小二乗平均の計算、処方平均の間の調整された差、及びこれらの差に関連する標準誤差を含む。上記の統計的分析はSAS（登録商標）GLM手続を用いて処理した。

【0071】

比分析

平均の比を、LSMを用いて、AUC 0-t、AUCinf及びCmaxの変換していないもの、及びlog変換したものの両方について計算した。log変換パラメーターについては、幾何学的平均を報告する。平均の比はパーセントで表されている。関係のある比較は、EXP対CON I及びEXP対CON IIである。

【0072】

パワーテスト

パワー（即ち、ゼロ差の帰無仮説（null hypothesis）の下、t-テストを用い

て、5%の有意水準で、参考処方LSMに比較して20%の差を検出する確率)を、パラメーターAUC_{0-t}、AUC_{inf}及びC_{max}の変換していないもの及びlog変換したものについて計算した。表1は当該臨床研究の結果を説明する。

【0073】

表 1

結果：血漿の薬物動力学のパラメータにおけるフェニトイン (Ln = 12)

	Ln AUC _{0-t} * (ng -h/mL)	Ln AUC _{inf} * (ng - h/mL)	Ln C _{max} * (ng/ml)	t _{max} (h)	半減期 (h)	kel (1/h)
EXP						
平均	35681.13	37162.5)	939.5382	7.417	15.97	0.04468
CV	26.5	23.9	22.5	71.5	17.5	17.9
n	12	12	12	12	12	12
CON I						
平均	41086.19	42339.18	1397.0244	2.833	15.73	0.04513
CV	23.2	21.9	17.9	53.4	16.2	15.9
n	12	12	12	12	12	12
CON II						
平均	43385.02	44420.25	1326.6918	4.958	15.08	0.04740
CV	20.1	19.4	18.6	89.0	18.0	18.6
n	12	12	12	12	12	12
最小二乗法						
EXP	35969.66	37471.22	940.9191			
CON I	40656.61	42014.63	1362.5870			
CON II	43491.73	44394.60	1358.2259			
最小二乗法の比						
EXP/CON I %	88.5	89.2	69.1			
EXP/CON II %	82.7	84.4	69.3			
パワー (Power)						
EXP vs. CON I (Ref. CON I)	>99.9%	>99.9%	92.9%			
EXP vs. CON II (Ref. CON II)	>99.9%	>99.9%	92.9%			
患者内 CV%	5.5	5.4	13.5			

* Ln - 転換パラメーターのため、平均の真数(つまり、相乗平均)を報告

【0074】

(結果および討論)

血漿フェニトインの個々の濃度-時間プロファイルおよび薬動学的パラメーターはここには報告されない。Ln-変換薬動学的パラメーター AUC 0-t、AUCinf、Cmaxおよび非変換パラメーターtmax、半減期およびkelについての結果は表 1 に示す。測定した薬物含量調整後のAUC 0-t、AUCinfおよびCmaxパラメーターの結果は表 2 に示す。

【0075】

(EXP対CON I)

Ln-変換パラメーターAUC 0-t、AUCinfおよびCmaxに対する最小二乗法による比はそれぞれ88.5%、89.2%および69.1%であった。EXP遅延放出カプセルの平均tmaxはCON Iの2.833時間と比べて7.417時間であった。Ln-変換パラメーターについて測定した薬物含量修正後、力価修正Ln-変換パラメーター AUC 0-t、AUCinfおよびCmaxの最小二乗法による比はそれぞれ87.8%、88.6%および68.6%である。

【0076】

(EXP対CON II)

Ln-変換パラメーター AUC 0-t、AUCinfおよびCmaxの最小二乗法の比はそれぞれ82.7%、84.4%および69.3%であった。EXP遅延放出カプセルの平均tmaxはCON IIの4.958時間に比して7.417時間であった。

【0077】

(結論)

Ln-変換AUC 0-tおよびAUCinfの最小二乗法の比に基づき、本発明のEXP遅延放出カプセル、CON IおよびCON IIは絶食条件下で類似のバイオアベイラビリティを示す。

【0078】

表 2

相関強度算出—平均薬物動力学のパラメーターの調整比

Ln AUC 0-t, Ln AUCinfおよびLn Cmax

	<u>Ln AUC 0-t</u> (ng - h/mL)	<u>Ln AUCinf</u> (ng-h/mL)	<u>Ln Cmax</u> (ng/mL)
最小二乗法の比 (EXP/CON I %)	87.8	88.6	68.6
最小二乗法の比 (EXP/CON II %)	TBD	TBD	TBD

【0079】

表 3

ラベルクレームの活性%

処方	測定された含量 (ラベルクレームの%)
EXP	98.3%
CON I	97.6%
CON II	TBD

【0080】

例III

(本発明による48/52ビーズの調製)

例Iに記載のように、治療用懸濁液、腸溶性コーティングおよびトップコーティングを用いて、本発明による投与量形態のフェニトイン ナトリウムの第二のバッチをつくった。主な違いは約48重量%の活性物が腸溶性コーティングの内部に約52%が腸溶性コーティングの外にあるということであった。

装置の構成およびその操作は例Iに記載のとおりである。但し、治療用懸濁液の第一および第二のコートの放出レベルは活性物の48/52スプリットとなるように調節された。最終生成物ビーズは100mgのビーズ当り約33mgのフェニトイン ナトリウムを含有した。ビーズは大きさが均一で、よどみなく流れ、大気中で安定であり、そして色はパールホワイトであった。

【0081】

例IV

(バイオアベイラビリティーの検討)

例IIに述べた検討を繰り返した。但し、6人の患者を24時間にわたって調べた。その結果は(本願出願時には入手不能)、48/52調製物は例Iの調整物よりもより短いTmax、より大きいCmaxおよびより大きいAUCを有することを示すであろう。

【0082】

例V

(腸溶性コーティング中に食用酸を有する本発明のビーズの調製)

例Iに記載の方法および成分をこの例において用いる。但し、腸溶性コーティング溶液は、全体で8.0kgの腸溶性コーティング溶液に対してさらに2kgのフマル酸を含有する。治療用懸濁液、腸溶性コーティングおよびトップコーティング溶液は例Iに記載のごとく用いる。

【0083】

例VI

(保護コーティングを有しない本発明のビーズの調製)

例Iに記載の方法および成分をこの例に用いる。但し、トップコート溶液の適用は省略する。完成したビーズは100mgのビーズ当たり約34mgのフェニトイン ナトリウムを含有する。

【0084】

例VII

(二層の腸溶性コーティングを有する本発明のビーズの調製)

例Iに記載の組成物を用いる。但し、第二の腸溶性コーティングを調製する。

【0085】

第二腸溶コーティング

成分	量 Kg
ポリマー - Eudragit S-100	3.0
可塑剤 - トリエチルケエン酸	0.09
抗タック - タルク, USP	0.45
溶媒 - 60/40 比のエチルアルコール / 水	2.46

【0086】

例 I に記載の装置を用いるが、方法は治療剤のコアーの上に第二の腸溶性コーティングを配置するように修正する。治療用懸濁液はコアーに25重量%、第二層に50重量%、そして第三層に25重量%となるように分ける。ビーズは100mgのビーズ当たり約25.5mgのフェニトインを含有する。

【0087】

(工業上の適用性)

多くの薬物が慣用の遅延放出もしくは持続性技術を用いて便利に投与されているが、溶解性のpH依存傾向の高いある種の薬剤には特別の問題がある。半減期をのぼし、そして治療上有効血漿濃度がややせまいフェニトイン ナトリウムのような薬剤には特に困難な問題がある。本発明者らは、大規模な研究を行なった結果、腸溶性コーティングにより取り囲まれ、次いでさらに活性成分で取り囲まれた治療剤のコアーは、薬物の変動するpH溶解性を利用すべく効果的に扱い、患者の利益とすることができるということを確定した。ある種の薬剤にこの技術を適用することは当技術分野に実質的な進歩をもたらすものである。

【0088】

上記のごとく、本発明を詳細に記述したが、本明細書および請求の範囲に記載した本発明の範囲から離れることなく、種々の変更および修正を行うことができるということは当業者にとって自明のことであろう。

【手続補正書】

【提出日】平成13年3月14日（2001. 3. 14）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 pH依存性の水溶性治療剤に適合した経口製剤送達形であって

、
（a）当該治療剤の有効量の25～75%を意図された送達時間に渡って送達するのに十分な量の当該治療剤からなる中心部；

（b）当該中心部を覆う腸溶ポリマーコーティング；

（c）当該治療剤の有効量の25～75%を意図された送達時間に渡って送達するのに十分な量の、当該腸溶ポリマーコーティングを覆う当該治療剤のコーティング；および

（d）当該治療剤の当該コーティングを覆う低pH溶解性保護コーティング
からなる上記経口製剤送達形。

【請求項2】 当該治療剤が、フェニトインナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート（dimenhydrinate）、塩酸プロモジフェンヒドラミン、コハク酸ドキシラミン（doxylamine succinate）、クエン酸二水素フェニトロキサミン（phenyltoloxamine dihydrogen citrate）、マレイン酸カルビノキシアミン（carbinoxamine maleate）、塩酸メタフェニレン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、塩酸サイクリジン、塩酸ジルチアゼン、リン酸ジソピラミド（disopyramide phosphate）、ヨード馬尿酸ナトリウム、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロプラノロール、チオペンタールナトリウム、メフェンシンカルバメート、塩酸ヒドロキシジン、塩酸ベナクチジン、塩酸メタンフェタミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、硫酸エフェドリン、フェンジメトラジンビターテイト（phendimetrazine bitartate）およびリン酸イプロ

ニアジドから選択される請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 3】 当該中心部が、接着剤、抗タック (anti-tack) 剤、崩壊剤、消泡剤、潤滑剤およびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つの成分をさらに含んでなる請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 4】 当該腸溶ポリマーコーティングが、可塑剤および抗タック剤から選択される少なくとも 1 つの成分をさらに含んでなる請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 5】 当該腸溶ポリマーが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリリック (acrylic) 樹脂、シェラック (shellac)、ワックス、エチルアクリレートメタクリン酸コポリマーおよびこれらの混合物からなる群から選択される請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 6】 当該エチルアクリレートメタクリン酸コポリマーが約 250,000 の分子量を有する請求項 5 記載の経口製剤送達形。

【請求項 7】 当該低 pH 溶解性保護コーティングが、水溶性セルロース化合物および糖類からなる群から選択される請求項 2 記載の経口製剤送達形。

【請求項 8】 当該中心部が当該有効量の 45～55% である請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 9】 当該中心部が当該有効量の 48～52% である請求項 8 記載の経口製剤送達形。

【請求項 10】 当該治療剤がフェニトインナトリウムであって、当該フェニトインナトリウムがラウリル硫酸ナトリウムとの混合物である請求項 1 記載の経口製剤送達形。

【請求項 11】 (a) フェニトインナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび崩壊剤からなる中心部であって、当該中心部は意図された時間に渡る当該フェニトインナトリウムの有効量の重量で 25～75% を含有し；

(b) 当該中心部を覆う腸溶コーティングであって、当該腸溶コーティングはエチルアクリレートメタクリン酸コポリマーおよび可塑剤からなり；

(c) 当該腸溶コーティングを覆い、フェニトインナトリウム、ラウリル硫酸ナ

トリウムおよび崩壊剤からなるコーティングであって、当該コーティングが意図された時間に渡る当該フェニトインナトリウムの有効量の重量で25～75%を含有し；および

(d) フェニトインナトリウムからなる当該コーティングを覆う低pH溶解性保護コーティングからなる経口製剤送達形。

【請求項12】 (a) 溶解性がpH依存性である治療剤の水性サスペンションを調製し；

(b) 胃液中で溶解または分散しない材質からなる腸溶コーティング水性溶液を調製し；

(c) 胃液中で溶解または分散する材質からなるトップコーティング溶液を調製し；

(d) 生物学的に不活性な球形ペレットとともにエアサスペンションコーティング機器に装填し；

(e) 当該エアサスペンションコーティング機器が当該不活性なペレットをコートするために操作状態である間に、治療剤の当該サスペンションの25～75重量%をスプレーし；その後

(f) ステップ(e)のペレットをコートするために当該腸溶コーティング水性溶液をスプレーし；そしてその後

(g) ステップ(f)のペレットをコートするために治療剤の当該サスペンションの残りをスプレーし；そしてその後

(h) ステップ(g)のペレットをコートするためにトップコート溶液をスプレーする

ステップからなる持続放出薬物製剤形の製造方法。

【請求項13】 当該治療剤が、フェニトインナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート(dimenhydrinate)、塩酸プロモジフェンヒドラミン、コハク酸ドキシラミン(doxylamine succinate)、クエン酸二水素フェニトロキサミン(phenyltoloxamine dihydrogen citrate)、マレイン酸カルビノキシアミン(carbinoxamine maleate)、塩酸メタフェニレン、マレイン酸クロ

ルフェニラミン、塩酸プロメタジン、塩酸サイクリジン、塩酸ジルチアザン、リン酸ジソピラミド (disopyramide phosphate)、ヨード馬尿酸ナトリウム、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロプラノロール、チオペンタールナトリウム、メフェネシンカルバメート、塩酸ヒドロキシジン、塩酸ペナクチジン、塩酸メタンフェタミン、塩酸フェニルプロパノールアミン、硫酸エフェドリン、フェンジメトラジンビターテイト (phendimetrazine bitartate) およびリン酸イブロニアジドから選択される請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】 当該腸溶コーティング水性溶液がエチルアクリレートメタクリン酸コポリマーからなる請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 5】 当該水性サスペンションが、フェニトインナトリウム、崩壊剤およびラウリル硫酸ナトリウムからなる請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 6】 当該コポリマーが250,000の分子量を有する請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】 当該サスペンションの45～55重量%がステップ (e) でスプレーされる請求項 1 2 記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/14204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :A61K 9/36

US CL :424/480

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/480

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
none

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,286,493 A (OSHLACK et al.) 15 February 1994, col. 2, line 68; col. 3, lines 1-5, 12-17, 30-65; col. 4, lines 38-68; col. 5 lines 10-36; col. 7, lines 3-64.	1-33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*Y	later document published after the international filing date or priority date are not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*B earlier document published on or after the international filing date	*Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*I document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*A	document member of the same patent family
*O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

20 AUGUST 1999

Date of mailing of the international search report

10 SEP 1999

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

THURMAN K. PAGE

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム (参考)
A 6 1 K	31/138	A 6 1 K	31/138
	31/198		31/198
	31/216		31/216
	31/381		31/381
	31/4166		31/4166
	31/4402		31/4402
	31/4409		31/4409
	31/495		31/495
	31/505		31/505
	31/5375		31/5375
	31/5415		31/5415
	47/12		47/12
	47/32		47/32
	47/38		47/38
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム (参考)	4C076 AA45 AA67 AA94 BB01 CC01 CC03 DD22 DD41 DD42 DD43 DD55 EE09 EE33 EE48 EE55 EE57 FF31 4C086 AA01 BB02 BC17 BC38 BC42 BC50 BC73 BC89 CB07 GA13 GA14 MA03 MA05 MA38 MA52 NA12 ZA06 ZC45 4C206 AA01 CA27 FA03 FA05 FA09 FA10 FA18 FA51 MA03 MA05 MA58 MA72 NA12 ZA06 ZC45		